

УДК 547.822.3:547.327:547.461.3

СИНТЕЗ ЭТИЛ-4-АРИЛ-2-ИМИНО- 1-(2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-5- (2-МЕТОКСИФЕНИЛКАРБАМОИЛ)- 6-ОКСОПИПЕРИДИН-3-КАРБОКСИЛАТОВ

© 2024 г. А. Х. Хачатрян^{a, b, *}, К. А. Авагян^a, А. А. Саргсян^a, А. Э. Бадасян^a

^a Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26

^b Государственная академия кризисного управления, МВД РА, Армения, 0040 Ереван, ул. Ачаряна 1

*e-mail: khachatryan-ax@mail.ru

Поступила в редакцию 18.05.2023 г.

После доработки 27.05.2023 г.

Принята к публикации 29.05.2023 г.

Взаимодействие арилметилиденциануксусных эфиров с *N*, *N*¹-ди(2-метоксифенил) малонамидом, согласно данным ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии, приводит к образованию ранее неизвестных продуктов внутримолекулярной гетероциклизации аддуктов реакции Михаэля, этил-4-арил-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилатов с выходами 73–90%.

Ключевые слова: арилметилиденциануксусный эфир, *N*, *N*¹-ди(2-метоксифенил)малонамид, пиперидин, реакция Михаэля, региоселективность, внутримолекулярная гетероциклизация

DOI: 10.31857/S0514749224040163, EDN: RXPDXJ

Поиск новых доступных методов синтеза производных азагетероциклов, в частности пиперидинов, наиболее часто встречающихся фрагментов в составе природных и синтетических биологически активных веществ, является актуальной задачей [1, 2].

Из литературы известны различные методы синтеза замещенных пиперидинов, один из них основан на реакции Михаэля, приводящей к образованию промежуточного аддукта, способного подвергаться внутримолекулярной гетероциклизации с образованием многочисленных полифункционально замещенных соединений гетеро-

циклического строения [3–8]. Ранее нами была изучена реакция Михаэля, в частности взаимодействие арилметилиденциануксусных эфиров с ариламидами ацетоуксусной кислоты, а также с *N*-ариламидоэфирами малоновой кислоты [9, 10]. В литературе нами не найдены сведения об использовании в качестве нуклеофила диамидов малоновой кислоты.

Исходя из вышесказанного, с целью получения новых производных пиперидина, а также для выяснения региоселективности внутримолекулярной циклизации промежуточного аддукта Михаэля в представленной работе изучено вза-

имодействие арилметилендициануксусных эфиров **1** с *N*, *N*¹-ди(2-метоксифенил)малоноамидом (**2**). Показано, что арилметилендициануксусные эфиры **1a–c** реагируют с малоноамидом **2** в присутствии эквимольного количества триэтиламина в абсолютном этаноле как при комнатной температуре, так и при кипячении, приводя к образованию, согласно данным ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии, этил-4-арил-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилатов **4a–c** с выходами 73–90%. Надо отметить, что при отсутствии катализатора реакция как при комнатной температуре, так и при кипячении не идет.

Выделенные продукты **4a–c**, несмотря на возможность внутримолекулярной циклизации промежуточного аддукта Михаэля **3** как по циан- (путь *a*), так и по этоксикарбонильной группе (путь *b*), свидетельствуют о региоселективности гетероциклизации по нитрильной группе (путь *a*) согласно схеме.

Следует отметить, что в литературе приведен пример [11] взаимодействия этилового эфира бензилидендициануксусной кислоты с диамидом монотиомалоновой кислоты. По продукту реакции установлено, что в промежуточном аддукте в реак-

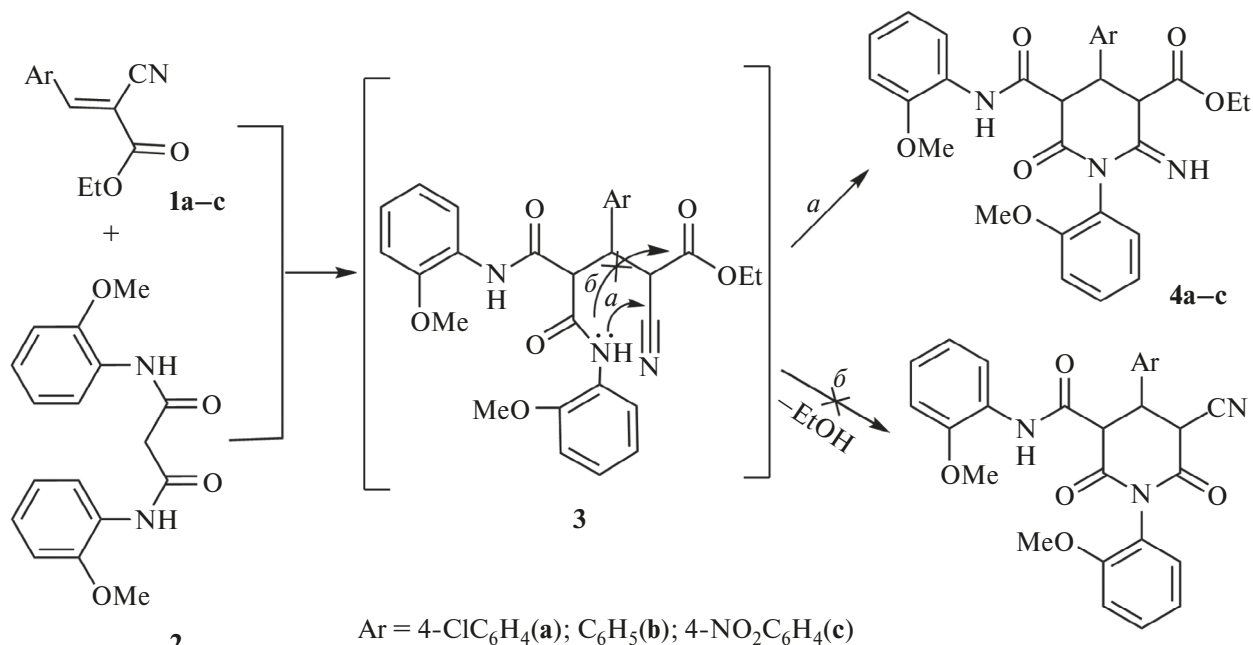
ции внутримолекулярной циклизации, в отличие от наших результатов, участвует более электрофильная этоксикарбонильная группа.

В полученных нами продуктах ароматическое кольцо амидной части молекулы содержит орто-заместитель. Согласно данным ЯМР ¹H, полученные продукты в растворе находятся в виде 2 ротамеров в процентном соотношении 85:15 (в экспериментальной части приведены сигналы основного ротамера).

Взаимодействие арилметилендициануксусных эфиров **1 с *N*, *N*¹-ди(2-метоксифенил)малоноамидом (**2**). Общая методика.** Раствор эквимольных количеств (1,5 ммоль) соединений **1**, **2** и ТЭА в абсолютном этаноле оставляли при комнатной температуре в течение 5 дней. Выделившиеся кристаллы отфильтровывали, промывали абсолютным эфиром и перекристаллизовывали из абсолютного этанола. После удаления из фильтрата растворителей оставалась вязкая масса, из которой выделить какое-либо соединение не удалось. Аналогичные результаты были получены и при кипячении в течение 6 ч.

Этил-4-(4-хлорфенил)-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилат (4a**).** Выход 0.59 г (73%), белые кристаллы, т.пл. 124°C. ИК спектр, ν , см⁻¹:

Схема



3312, 3359 (NH), 1737 (COOC), 1701 (CO), 1676 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.17 т (3H, J 7.1 Гц), 3.85 с (3H, OCH₃), 3.92 с (3H, OCH₃), 4.07 к (2H, J 7.1 Гц, OCH₂), 4.23 д.д (1H, J 11.8, 4.6 Гц, CH—Ar), 4.32 д (1H, J 4.6 Гц, CH), 4.89 д (1H, J 11.8 Гц, CH), 6.72–6.79 м (1H, C₆H₄OMe), 6.83–7.07 м (5H, C₆H₄OMe), 7.28–7.33 м (2H, C₆H₄Cl) и 7.39–7.44 м (2H, C₆H₄Cl), 7.74 д.д (1H, J 8.0, 1.5 Гц, C₆H₄OMe), 8.21 д.д (1H, J 8.0, 1.5 Гц, C₆H₄OMe), 9.56 с (1H, NH), 9.64 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.4 (CH₃), 41.3 CH, 43.6 CH, 55.4 OCH₃, 55.5 OCH₃, 55.9 CH, 61.7 OCH₂, 110.5 CH, 110.6 CH, 114.9, 119.9 CH, 120.1 CH, 120.8 CH, 121.2 CH, 123.8 CH, 123.9 CH, 126.8, 127.1, 127.8 2CH, 130.0 2CH, 132.9, 134.5, 148.7, 148.9, 164.0, 164.1, 164.6. Найдено, %: C 63.05; H 5.08; Cl 6.51; N 7.59. C₂₉H₂₈ClN₃O₆. Вычислено, %: C 63.33; H 5.13; Cl 6.45; N 7.64.

Этил-4-(4-фенил)-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилат (4b). Выход 0.69 г (90%), белые кристаллы, т.пл. 126°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3346 (NH), 1747 (COOC), 1701 (CO), 1665 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.18 т (3H, J 7.1 Гц, CH₃), 3.84 с (3H, OCH₃), 3.92 с (3H, OCH₃), 4.04 к (2H, J 7.1 Гц, OCH₂), 4.23 д.д (1H, J 10.9, 4.5 Гц, CH—Ar), 4.31 д (1H, J 4.5 Гц, CH), 4.91 д (1H, J 10.9 Гц, CH), 6.69–7.08 м (6H, C₆H₄OMe), 7.20–7.45 м (2H, C₆H₄OMe), 7.39–7.44 м (1H, C₆H₅), 7.71 д.д (2H, J 7.8, 1.4 Гц, C₆H₅), 8.21 д.д (2H, J 7.8, 1.4 Гц, C₆H₅), 9.55 с (1H, NH), 9.67 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.4 (CH₃), 41.6 CH, 44.3 CH, 55.4 OCH₃, 55.5 OCH₃, 56.1 CH, 61.5 OCH₂, 110.5, 110.6, 115.0, 119.9, 120.0, 120.1, 120.8, 121.2, 123.6, 123.8 (2CH), 126.9, 127.1, 127.4, 127.6, 128.4, 135.7, 148.8, 148.9, 164.1, 164.3, 164.8. Найдено, %: C 65.89; H 5.61; N 8.23. C₂₉H₂₉N₃O₆. Вычислено, %: C 67.56; H 5.67; N 8.15.

Этил-4-(4-нитрофенил)-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилат (4c). Выход 0.63 г (75%), белые кристаллы, т.пл. 199°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3351 (NH), 1732 (COOC), 1703 (CO), 1601 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.18 т (3H, J 7.1 Гц), 3.85 с (3H, OCH₃), 3.93 с (3H, OCH₃), 4.09 к (2H, J 7.1 Гц, OCH₂), 4.31–4.43 м (2H, CH), 4.99 д (1H, J 10.7 Гц, CH), 6.70–6.76 м (1H, C₆H₄OMe), 6.83–7.08 м (5H, C₆H₄OMe), 7.65–7.70 м (2H, C₆H₄OMe), 7.73 д.д (1H, J 8.1, 1.6, C₆H₄NO₂), 8.17–8.22 м (3H, C₆H₄NO₂),

9.62 с (1H, NH), 9.66 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.5 (CH₃), 41.0 CH, 43.6 CH, 55.4 OCH₃, 55.6 OCH₃, 55.7 CH, 61.9 OCH₂, 110.4, 110.6, 114.7, 119.9, 120.1, 120.9, 121.1, 122.8 (2CH), 123.9, 124.0, 126.7, 127.0, 129.3, 129.7 (2CH), 143.5, 147.0, 148.8, 148.9, 163.8, 164.2. Найдено, %: C 62.01; H 4.99; N 1.01. C₂₉H₂₈N₄O₈. Вычислено, %: C 62.14; H 5.03; N 9.99.

Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Voetius» (Германия). ИК спектры сняты на спектрофотометре «Nicolet Avatar 330 FT-IR» (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C — на спектрометре Varian «Mercury 300VX» (США) с рабочей частотой 300 и 75 МГц соответственно, в растворе ДМСО- d_6 —CCl₄ (1:3), внутренний стандарт — ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Коршуна—Климовой для С и Н, и методом Дюма—Прегля для N. Растворители перед использованием очищали перегонкой, кристаллические исходные соединения — перекристаллизацией из подходящего растворителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие эквимольных количеств арил-метилендициануксусных эфиров **1**, N , N' -ди(2-метоксифенил)малоноамида (**2**) и ТЭА в абсолютном этаноле как при комнатной температуре, так и при кипячении, в результате региоселективной внутримолекулярной циклизации промежуточного аддукта Михаэля по нитрильной группе приводит к образованию ранее неизвестных этил-4-арил-2-имино-1-(2-метоксифенил)-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-6-оксопиперидин-3-карбоксилатов **4**.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хачатрян Ануш Хачиковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1210-9903>

Авагян Катя Арсеновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5370-041X>

Саргсян Ануш Аликовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0303-0710>

Бадасян Алик Эдуардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3574-5443>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пулатова Н.У., Максумова О.С. *Universum: химия и биология*. **2021**, 6, 5–8. doi 10.32743/UniChem.2021.84.6.11853
2. Василюк А.А., Козловский В.И. *Вестник ВГМУ*. **2021**, 20, 8–17. doi 10.22263/2312–4156.2021.2.8
3. Дьяченко В.Д., Ткачев Р.П., Битюкова О.С. *ЖОрХ*. **2008**, 44, 1591–1604. [Dyachenko V.D., Tkachiov R.P., Bityukova O.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 1565.] doi 10.1134/S1070428008110018
4. Bertuzzi G., Silvestrini F., Moimare P., Pecorari D., Mazzanti A., Bernardi L., Fochi M. *Advanced Synthesis Catal.* **2020**, 362, 1167–1175. doi. 10.1002/adsc.201901500
5. Дьяченко В.Д., Ткачев Р.П. *ЖОрХ*. **2006**, 42, 167–188. [Dyachenko V.D., Tkachev R.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 149.] doi 10.1134/S1070428002120011
6. Ткачев Р.П., Битюкова О.С., Дьяченко В.Д., Ткачева В.П., Дьяченко А.Д. *ЖОХ*. **2007**, 77, 125–132. [Tkachev R.P., Bityukova O.S., Dyachenko V.D., Tkacheva V.P., Dyachenko A.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2007**, 77, 116.] doi 10.1134/S1070363207010161
7. Vereshchagin A.N., Karpenko K.A., Elinson M.N., Goloveshkin A.S., Ushakov I.E., Egorov M.P. *Res. Chem. Intermed.* **2018**, 44, 5623–5634. doi 10.1007/s11164–018–3444–7
8. Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бада-сян А.Э., Конькова С.Г. *ЖОХ*. **2013**, 83, 1217–1218. [Sargsyan M.S., Hayotsyan S.S., Khachatryan A.Kh., Badasyan A.E., Kon'kova S.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, 83, 1463.] doi 10.1134/s107036321307030x
9. Саргсян М.С., Авагян К.А., Саргсян А.А., Бада-сян А.Э., Хачатрян А.Х., Айвазян А.Г., Балян А.А., Конькова С.Г., Айоцян С.С. *Хим. ж. Армении* **2019**, 72, 304–312.
10. Авагян К.А., Саргсян М.С., Бадасян А.Э., Сарг-сян А.А., Манукян А.Г., Паносян Г.А., Айва-зян А.Г., Хачатрян А.Х. *ЖОХ*. **2023**, 93, 516–524. [Avagyan K.A., Sargsyan M.S., Badasyan A.E., Sargsyan A.A., Manukyan A.G., Panosyan H.A., Ayvazyan A.G., Khachatryan A.Kh. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, 93, 4, 787.] doi 10.31857/S0044460X23040030
11. Краузе А., Дубур Г. *ХГС*. **1999**, 35, 506–509. doi 10.1007/BF02319332 [Krauze A., Duburs G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35, 446.]

Synthesis of Ethyl-4-aryl-2-imino-1-(2-methoxyphenyl)-5-(2-methoxyphenylcarbamoyl)-6-oxopiperidine-3-carboxylates

A. Kh. Khachatryan^{a, b, *}, K. A. Avagyan^a, A. A. Sargsyan^a, and A. E. Badasyan^a

^a Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA, prosp. Azatutyan, 26, Yerevan, 0014 Armenia

^b Crisis Management State Academy, MIA RA, ul. Acharyana, 1, Yerevan, 0040 Armenia

*e-mail: khachatryan-ax@mail.ru

Received May 18, 2023; revised May 27, 2023; accepted May 29, 2023

The reaction of ethyl 3-aryl-2-cyanoprop-2-enoates with *N*¹,*N*³-bis(2-methoxyphenyl)propanediamide afforded previously unknown products of intramolecular heterocyclization of the primary Michael adducts, ethyl 4-aryl-2-imino-1-(2-methoxyphenyl)-5-[(2-methoxyphenyl)carbamoyl]-6-oxopiperidine-3-carboxylates, in 73–90% yields. The product structure was determined by IR and NMR (¹H, ¹³C) spectroscopy.

Keywords: arylmethylidenecyanoacetic ester, *N*,*N*¹-di(2-methoxyphenyl)malonoamide, piperidin, Michael reaction, regioselectivity, intramolecular heterocyclization